
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Trasplante de células madre en afecciones de superficie ocular externa

Stem cell transplantation in external ocular surface conditions

Dr. Uver Matos López¹, Dr. Javier Zamora Graña², Dra. Miladis Velázquez Matos³

¹ Especialista de I Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

² Especialista de I Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

³ Especialista de I Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

RESUMEN

El trasplante de células madres constituye un arma terapéutica eficaz en manos de todos los oftalmólogos. La aplicación y estandarización de la técnica abre nuevas perspectivas al tratamiento de patologías que antes no tenían solución y que disminuyen la calidad de vida de los pacientes, evitando en muchos de ellos llegar a realizar el trasplante óptico y, en otros, mejorando el pronóstico de dicha cirugía. Las quemaduras corneo-conjuntivales por agentes químicos son una de las causas más frecuentes de insuficiencia limbar, parcial o total con la consecuente disminución de la agudeza visual.

Palabras clave: células madre, insuficiencia limbar, trasplante de limbo

ABSTRACT

Transplantation of stem cells is an effective therapeutic weapon in the hands of all ophthalmologists. The application and standardization of the technique opens new perspectives to the treatment of pathologies that previously had no solution and that diminish the quality of life of the patients, avoiding in many of them to achieve the optical transplant and, in others, improving the prognosis of such surgery. Corneal-conjunctival burns by chemical agents are one of the most frequent causes of limbal, partial or total insufficiency with the consequent decrease of visual acuity.

Keywords: stem cells; limbal insufficiency; limbal transplantation

INTRODUCCIÓN

La córnea puede lesionarse por diversas causas, como son: quemaduras por ácidos o bases, traumatismos, múltiples cirugías oculares y enfermedades inflamatorias o infecciosas. Estas enfermedades lesionan las células madre encargadas de mantener la transparencia corneal, quedando la córnea opaca y disminuyendo la visión parcial o totalmente.

Hasta hace unos años, el tratamiento indicado era el trasplante de membrana amniótica, que tiene propiedades antiinflamatorias y regenerativas o el trasplante corneal, que proporciona un medio transparente para la visión. En ambos casos, no existe la posibilidad de producir un epitelio corneal sano, ya que no se recupera la función del limbo.

Muchos agentes exógenos y endógenos pueden afectar constantemente su equilibrio. La disfunción de la misma produce un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas que van desde los frecuentes síntomas de irritación ocular a patologías oftalmológicas asociadas a pérdida de visión.

Las quemaduras corneo-conjuntivales por agentes químicos son una de las causas más frecuentes de consulta por urgencia; siendo la secuela más importante la insuficiencia limbar, con la consecuente disminución de agudeza visual parcial o total, que conlleva a afectación en la calidad de vida de estas personas.

Los avances en el campo de las células madre, han permitido abrir horizontes para la regeneración de tejidos destruidos o dañados y su

empleo como vehículo terapéutico de genes antitumorales o antiangiogénicos. El desarrollo de técnicas de trasplante de células madre, así como su cultivo *in vitro*, ha permitido obtener resultados postquirúrgicos satisfactorios, tanto en la cirugía definitiva, como preparadora del terreno del trasplante corneal; esto nos motivó a realizar una revisión bibliográfica sobre el tema.

DESARROLLO

Células madre

Una célula madre o troncal es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también de forma funcional. Actúan como un tipo de sistema de reparación del cuerpo que pueden dividirse sin límites para reponer otras células por tanto tiempo como viva la persona o el animal; también pueden permanecer como una célula madre o convertirse en una célula de otro tipo con función más especializada (célula muscular, sanguínea, cerebral, entre otras).

Las características principales de estas son el estar pobremente diferenciadas con un citoplasma primitivo, el tener una alta capacidad de autorrenovación sin errores, una larga esperanza de vida, un ciclo celular largo y ser capaces de llevar a cabo divisiones simétricas o asimétricas, originando esta última una célula hija que permanece indiferenciada y otra destinada a la diferenciación y división celular (células amplificadoras transitorias o células TAC). Estas células, por mitosis, aumentan el número de células, diferenciándose en células postmitóticas.

Las células madre se pueden clasificar según su potencial de diferenciación en: totipotenciales, capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario; pluripotenciales, las que tienen la capacidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias y, por último, las multipotenciales, capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria.

Tradicionalmente se ha considerado a las células madre embrionaria como células pluripotenciales, a diferencia de las células madre adultas que se han caracterizado sólo como multipotenciales. Sin embargo, trabajos publicados sugieren que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas podría ser mayor de la esperada, de manera que existen células troncales pluripotenciales en algunos órganos adultos

con capacidad de diferenciarse en tejidos derivados de cualquiera de las capas embrionarias.

Es importante destacar que para que una célula madre pueda considerarse pluripotencial tiene que cumplir las siguientes condiciones: en primer lugar, una única célula debe ser capaz de diferenciarse a células especializadas procedentes de cualquier capa embrionaria; segundo, demostrar la funcionalidad *in vitro* e *in vivo* de las células diferenciadas y, finalmente, que se produzca un asentamiento claro y persistente de éstas en el tejido diana, tanto en presencia como en ausencia de daño de los tejidos en los cuales se injerta. Algunos trabajos indican de manera bastante evidente la posible existencia de células madre adultas pluripotenciales.

Superficie ocular externa

La superficie ocular permite, en condiciones normales, la exposición del globo ocular al exterior y es uno de los componentes refractivos del ojo que hace posible la proyección de imágenes nítidas en la retina. La disfunción de la misma produce un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas que van desde los frecuentes síntomas de irritación ocular a patologías oftalmológicas asociadas a pérdida de visión.

La superficie ocular está compuesta por tres epitelios distintos: conjuntival, corneal y limbar; también por las glándulas lacrimales accesorias y de Meibomio (Figura 1). Estos epitelios son estratificados, escamosos y no queratinizados procedentes de la superficie ectodérmica.

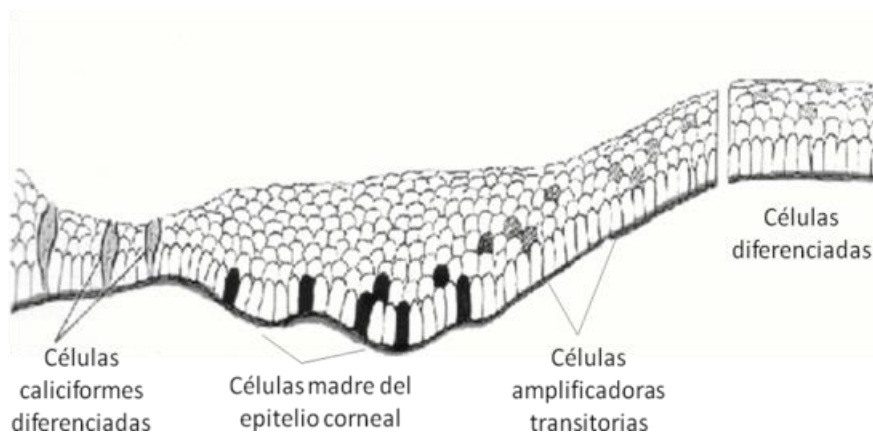


Figura 1. Superficie ocular externa: Utilidad de la ingeniería tisular en el tratamiento de enfermedades de la córnea. José Ignacio Muñoz Ávila. 2006, pág. 26

El funcionamiento correcto e integrado de cada uno de los elementos de esta unidad funcional (película lagrimal, glándula lacrimal principal, párpados y arcos neurales reflejos cuya vía aferente principal es vehiculizada por la rama oftálmica del nervio trigémino) permite mantener la homeostasis de la superficie ocular cuya principal finalidad es la de mantener un epitelio corneal íntegro.

El epitelio conjuntival contiene células caliciformes secretoras de mucina que contribuyen a mantener la capa lagrimal de la superficie ocular y se encuentran intercaladas entre células epiteliales. Las diferencias entre el fenotipo epitelial conjuntival y corneal se basan en la expresión de diferentes queratinas, mucinas y glicocalix. Las citoqueratinas características del epitelio no queratinizado estratificado (CK4 y 13), y simple (CK8 y 19), se expresan en las capas superficiales del epitelio conjuntival. Sus células precursoras se localizan en el fórnix conjuntival y la unión mucocutánea.

El epitelio corneal tiene unas 5-7 capas de grosor, consta de una monocapa de células basales de tipo columnar, 2-3 capas de células intermedias denominadas aladas y 2-3 capas de células escamosas superficiales. Las células basales secretan y constituyen la membrana basal sobre la que se apoyan; compuesta principalmente por colágeno tipo IV y laminina.

El epitelio corneal se adhiere al estroma corneal a través del denominado complejo de adhesión que consta de filamentos intermedios (filamentos de queratina), hemidesmosomas, fibras y placa de anclaje.

El hemidesmosomas es una placa electrodensa situada en el lado citoplasmático de la membrana celular y es el punto de anclaje de haces de filamentos intermedios que se extienden por el citoplasma celular.

Si tras una erosión corneal la membrana basal permanece intacta, el epitelio corneal tan sólo tarda una semana en reponer completamente sus complejos de unión. Pero si en la abrasión se ha perdido la membrana basal y el estroma anterior, aunque el epitelio corneal cubra el defecto en unos 4 días, no se producirá una adhesión firme y normal del mismo al estroma corneal hasta unas 8 semanas o más.

Renovación del epitelio corneal

Existe una hipótesis propuesta por Thoft y colaboradores que explica la renovación del epitelio corneal por medio de tres ejes (Figura 2): el X, que consiste en la proliferación de las células basales, el Y, en la proliferación y migración centripeta de las células limbares y, el Z, en la pérdida de células epiteliales de la superficie corneal.

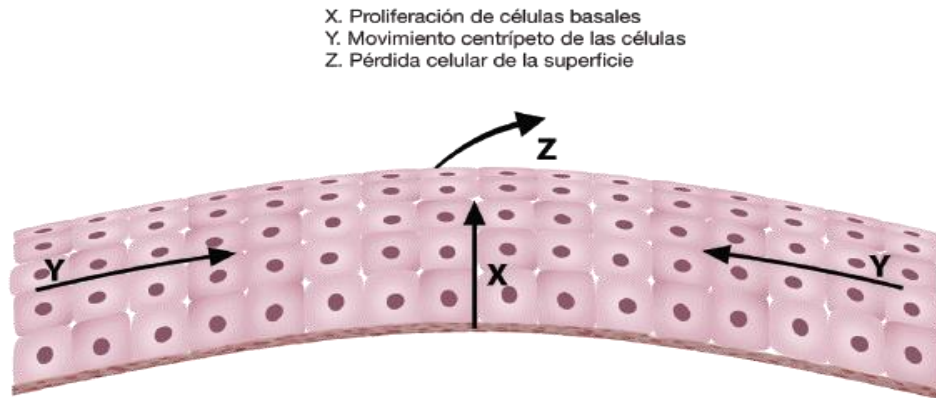


Figura 2. Representación gráfica (hipótesis de Thoft): Moreno J, Prósper F, García M, Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. Anales Sis San Navarra

El epitelio limbar (Figura 3), es la zona transicional entre los epitelios corneal y conjuntival, morfológicamente es diferente de la córnea en que posee células de Langerhans (situadas en la capa basal del epitelio corneal periférico) y melanocitos y de la conjuntiva en que carece de células caliciformes. Se encuentra sobre un estroma altamente vascularizado, de donde le llega el aporte sanguíneo. Los vasos sanguíneos forman parte de las empalizadas de Vogt, que permiten una aproximación entre éstos y el epitelio, proporcionándole altos niveles de nutrición y citocinas.

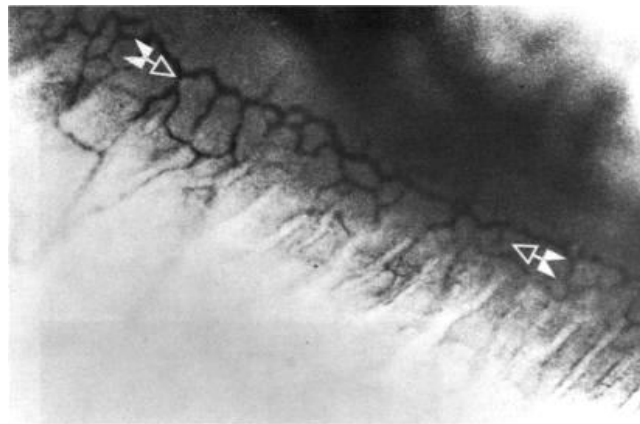


Figura 3. Epitelio limbar

Fueron clasificadas por Li y Tseng en tres grupos: citocinas tipo I (como la interleucina IL-1, producida por las células epiteliales corneales en caso de erosiones y que estimula la producción de las citocinas tipo III en los fibroblastos del limbo y la córnea); tipo II (TGF-1, liberada por las células en proceso de epitelización, la cual inhibe la producción de citocinas tipo III por los fibroblastos del limbo y la córnea), y citocinas tipo III (keratinocyte growth factor [KGF] y hepatocyte growth factor [HGF], la primera producida por los fibroblastos del limbo, la segunda por los de la córnea) que controlan de forma sinérgica la cicatrización de las heridas corneales, diferentes respuestas biológicas que incluyen el crecimiento, diferenciación celular, inmunidad, inflamación, reparación tisular, producción de otras citoquinas y expresión de moléculas de adhesión.

Las células madre limbocorneales se encuentran en mayor proporción en la córnea superior e inferior en comparación con los cuadrantes temporal y nasal. El marcador molecular DNp63 está altamente expresado en el epitelio limbar.

El objetivo funcional del epitelio limbocorneal es proporcionar una capa celular intrínsecamente transparente, lisa, altamente hidrofílica, impermeable a la penetración de soluciones fisiológicas y que proteja del ataque de gérmenes patógenos. Todavía no se han establecido marcadores directos de las células madre limbocorneales pero existen evidencias clínicas y experimentales de la localización de estas células madre en la región limbar. Arpitha y colaboradores sugirieron que las células madre limbocorneales probablemente estén constituidas por un grupo de células pequeñas con un cociente núcleo/citoplasma elevado y altos niveles de la proteína celular p63, la cual parece tener un doble papel en la formación del epitelio, el iniciar la estratificación epitelial durante el desarrollo y mantener el potencial proliferativo.

Insuficiencia limbar

Las células del limbo esclerocorneal son responsables de la función regeneradora que permite el mantenimiento del epitelio corneal y de la función de barrera frente a la migración de las células conjuntivales sobre la córnea. La pérdida de dichas funciones se conoce como insuficiencia limbar (IL), y puede ser consecuencia de la destrucción directa de dicha población celular o de su microambiente estromal.

Clasificación según su extensión

1. Parcial: La córnea quedará recubierta solo por una parte del epitelio conjuntival, queda un remanente de células madre limbares.

2. Total: Toda la córnea está recubierta por conjuntiva y tejido fibrovascular, existe fracaso total y difuso de la funcionalidad de células madre (stem-cells).

Causas de insuficiencia límbica

- I. Primarias (asociadas a hipo o disfunción de las stem-cells).
 - Aniridia
 - Queratitis (asociada a hipo o disfunción de las stem-cells)
 - Inflamaciones periféricas (limbitis crónica)
 - Queratitis neurotrófica
 - Queratoconjuntivitis alérgica evolucionada
 - Pterigion
 - Isquemia límbica
 - Displasia intraepitelial corneal
 - Idiopática
- II. Secundarias (pérdida del número de stem-cells)
 - Daño químico y térmico
 - Queratopatía inducida por lentes de contacto
 - Crioterapia o cirugías límbicas repetidas
 - Infecciones microbianas severas
 - Queratopatía post-radioterapia
 - Queratopatía post-quimioterapia
 - Enfermedades inmunológicas (síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular cicatrizal).

Cuadro clínico

Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual cuando hay pérdida de la transparencia corneal y afecta su centro, fotofobia, lagrimeo blefarospasmo, episodios recurrentes de dolor, historia de inflamación crónica y ojo rojo.

Se acompaña de vascularización subepitelial (con la cronicidad constituye el tejido fibrovascular llamado pannus). En casos más severos se producen defectos epiteliales persistentes, calcificaciones, cicatrización corneal ulceraciones estromales e incluso perforaciones.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico debe intuirse ante la presencia de un epitelio irregular, sin brillo, que tiñe anómalamente con fluoresceína. Se trata de una tinción tardía debido a que el epitelio conjuntival deja pasar la fluoresceína a diferencia del epitelio corneal. Las células limbares se dañan y el epitelio conjuntival migra sobre el estroma corneal

produciendo la conjuntivalización, que se acompaña de vascularización corneal.

Diagnóstico histológico

El diagnóstico definitivo es histológico ya que confirma la existencia de un epitelio con células caliciformes (que son propias de la conjuntiva únicamente) sobre la córnea, vascularización, destrucción de la membrana basal corneal e inflamación crónica.

La citología de impresión (Figura 4), nos permite estudiar de forma fácil y no invasiva las capas celulares más superficiales del epitelio corneal, para el diagnóstico y seguimiento de patologías de superficie ocular; se pueden determinar dos tipos principales de fallos de la superficie ocular: primero el paso del epitelio normal a epitelio queratinizado, o sea metaplasia escamosa, precedido por la pérdida de células caliciformes; el segundo, es el reemplazo del epitelio corneal normal por conjuntival y es el proceso denominado insuficiencia limbar.

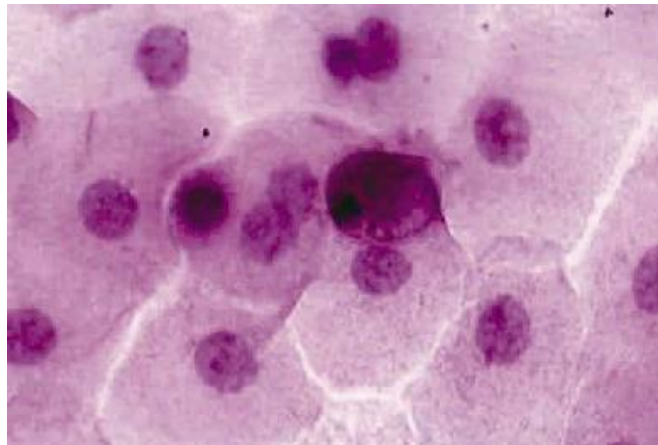


Figura 4. Citología de impresión López-García J, Rivas L, García-Lozano I. Tratamiento de la insuficiencia limbal grave mediante cirugía combinada de trasplante de limbo y trasplante de membrana amniótica. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2009 Jul [citado 2011 Oct 22]; 80(7): 405-412

Tratamiento de la insuficiencia limbar

- a) Sin afección del eje visual el tratamiento es tópico con lubricantes para evitar defectos epiteliales.

- b) Con afectación del eje visual o síntomas dolorosos, desbridamiento del epitelio conjuntival que recubre la córnea y superposición por un epitelio de características corneales procedente de las zonas limbares indemnes, técnica que ha denominado epiteliectomía conjuntival sectorial, o el trasplante de membrana amniótica (TMA) para facilitar el mantenimiento y la expansión de las células epiteliales limbares, así como la restauración de una membrana basal intacta que suele estar lesionada.

La misma (TMA), es un sustrato ideal que facilita la adhesión, diferenciación y expansión de las células epiteliales proliferantes, suprime la apoptosis celular, la porción estromal aporta beneficios antiinflamatorios y antiangiogénicos, así como la liberación de numerosos factores de crecimiento e inhibidores de proteasas. La Translocación limbar ipsilateral (trasplante de zona limbar sana superior a zona afectada del mismo ojo, del ojo contralateral, de un pariente o un donante de banco de ojos), también está indicado en estos casos.

- c) Si hay insuficiencia límbica total, se requiere trasplantar gran cantidad de células madre limbares para la reepitelización corneal.

Se ha propuesto como alternativa a la queratoplastia convencional el trasplante de células madre autólogas asociado al injerto de membrana amniótica, que parece preservar las células madre limbocorneales y retener sus propiedades in vivo, actuando como soporte ideal en el cultivo de estas células. El injerto de membrana amniótica asociado al alotrasplante (procedente de cadáveres) de limbo ayuda a la regeneración de un microambiente estromal perilímbico adecuado para soportar el tejido limbar trasplantado, éste presenta muchos problemas asociados como el riesgo de rechazo del injerto debido al gran número de antígenos HLA-DR y células de Langerhans en el injerto; de ahí, que sean necesarias altas dosis de inmunosupresión durante largos períodos de tiempo. Se ha estimado que la presencia del 25 % de limbo indemne es suficiente para la restauración de la superficie corneal sana.

Antes de realizar un trasplante de limbo hay siempre que optimizar la superficie ocular tratando correctamente aquellos factores de riesgo como son: anomalías de los párpados y pestañas, de la capa lagrimal, la sequedad ocular, la queratinización y la inflamación crónica; se sugiere que el trasplante debe de realizarse entre 2-3 semanas después del daño químico.

Clasificación del trasplante de limbo

Autoinjerto

- Es obtenido del otro ojo no afectado.
- Sólo son posibles en casos unilaterales reales.
- Su ventaja principal es la no aparición de rechazo inmunológico.
- Se debe de tener certeza de que el ojo donante es verdaderamente normal.
- Es importante verificar bien las causas de la unilateralidad ya que hay casos bilaterales asimétricos (síndrome Stevens-Johnson, queratopatía por lente de contacto) en que la extracción de tejido donante en el ojo sano podría descompensar una insuficiencia límbica latente.

Alloinjerto conjuntivo limbar

- La fuente del tejido es de un ojo de un familiar vivo con HLA compatible.
- Se emplea en aquellos casos con afectación bilateral.
- La desventaja principal es la posibilidad de rechazo.
- Pacientes con determinadas afecciones como el glaucoma, VIH positivo, hepatitis B-C, síndrome Stevens-Johnson, los que tienen muchos años usando lentes de contacto, son excluidos.

Alloinjerto queratolimbar

- Es utilizando las células madre de un donante cadáver.
- Es el procedimiento de elección en pacientes con enfermedad limbal primaria (aniridia).
- Debe realizarse en pacientes con enfermedad unilateral quienes prefieren no operarse el otro ojo.
- Pacientes con una enfermedad mas severa de la superficie ocular incluidos aquellos con un síndrome de Steven-Jhonson, penfigoide ocular cicatrizal y daños químicos severos; se ha utilizado la combinación de trasplante conjuntivo-limbar de un donante vivo compatible y otro que procede de un donante cadáver.

Expansión ex-vivo de células madres

Algunos autores consideran actualmente la expansión *ex vivo* de las células progenitoras del limbo como la mejor alternativa terapéutica para los casos de insuficiencia límbica unilateral. Pellegrini publicaba una serie de pacientes tratados con células inmaduras cultivadas utilizando injertos epiteliales de aproximadamente 2 cm de diámetro; con la fibrina como soporte y transportador de las células, obteniéndose buenos resultados al menos 2 años. Posteriormente se ha utilizado la membrana

amniótica como soporte para las células inmaduras, porque permite una epitelización más rápida y puede prevenir las infecciones postoperatorias; otros autores añadieron a la misma una capa de células 3T3 como matriz donde se pudo apreciar que éstas ayudaban a mantener las células con un fenotipo más diferenciado.

El método utilizado por la mayoría de los autores consiste en tomar un explante de limbo sano (auto o aloinjerto), seleccionar un transportador adecuado (colágeno, fibrina, membrana amniótica o incluso lentes de contacto), cultivar las células durante un período aproximado de entre 2 y 4 semanas, preparar la córnea del receptor (eliminando la conjuntiva, los vasos y la fibrosis si es posible) e implantar las células cultivadas.

Se ha demostrado cómo una biopsia limbar de 1 mm² es suficiente para obtener las células necesarias para regenerar un epitelio corneal sano y cubrir la superficie limbocorneal. La confirmación del crecimiento celular se basa en la observación clínica, la citología de impresión, biopsia, inmunohistoquímica y la citometría de flujo.

La queratoplastia es indispensable para la reconstrucción del daño estromal severo, pero sólo estimula la reepitelización corneal completa si existen células madre limbocorneales epiteliales en el ojo dañado. Puede hacerse en combinación con el trasplante de limbo, pero es aconsejable realizarse tres meses después del mismo.

La inmunosupresión ha demostrado mejorar la supervivencia del transplante de las células madres. Actualmente se recomienda el uso de un régimen multimedicamentosa que incluye prednisolona, ciclosporina y azatioprina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arpitha P, Prajna NV, Srinivasan M, Muthukkaruppan V. High expression of p63 combined with a large N/C ratio defines a subset of human limbal epithelial cells: implications on epithelial stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci[Internet]. 2008[citado 20 oct del 2011]; 46: 3631-3636. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Arjamaa O. Corneal reconstruction by stem cells and bioengineering. Clin Ophthalmol[internet]. 2012[citado 25 may 2012]; 6: 1407-1409. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437957/pdf/opth-6-1407.pdf>

3. Calatayud Pinuaga M. Expansión ex vivo de las células progenitoras del limbo corneal. Estado actual y perspectivas futuras. En: VII Reunión anual del Grupo Medicina Regenerativa y Terapia Celular de la Superficie Ocular[Internet]. 27 marzo 2009[citado 13 ago 2012]. [aprox. 2p.]. Disponible en: http://www.angelini.es/cms_files/archiv/pdf/superficie_ocular_5_SIN.pdf
4. Cárdenas Díaz T. Medicina regenerativa y superficie ocular. Rev Cubana Oftalmol[Internet]. 2012[citado 25 may 2012]; 25(1) : 104-118. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v25n1/oft13112.pdf>
5. Díaz-Valle D, Santos Bueso , Benítez del Castillo JM, Méndez Fernández R, López-Abad C, Martínez de-a-Casa JM, et al. Epiteliectomía conjuntival sectorial y trasplante de membrana amniótica en insuficiencia limbar parcial. Arch Soc Esp Oftalmol[Internet]. 2007 Dic[citado 2011 oct 09]; 82(12): 769-772. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?>
6. Hospital Clínic de Barcelona. Células madre para tratar enfermedades oculares. En: Biomedicina y salud: Ciencias clínicas[Internet]. [actualizado 26 enero 2010; citado 13 feb 2012]. [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.agenciasinc.es/Noticias/Celulas-madre-para-tratar-enfermedades-oculares>
7. Fernández A, Moreno J, Prósper F, García M, Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. An Sist Sanit Navar[Internet]. 2008[citado 12 feb 2013]; 31 (1): 53-69 Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/Vol31/n1/PDFs/10-Regeneracio.pdf>
8. Inoueb T, Coles B, Dorval K, Bremner R, Bessho Y, Kageyama R, et al. Human Retinal Stem Cells. Stem Cells[Internet]. 2010 March 31[citado 25 may 2012]; 28(3): 489-500. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933833/pdf/nihms-194415.pdf>
9. Kimberly C, Sippel C, Stephan Foster F. Cincos perlas en el trasplante de células madre. En: Samir A, Melki y Didimitri T, Azar. 101 Perlas en cirugía refractiva, de catarata y de la cornea. Chicago: AMOLCA; 2008. p.131-140
- 10.Kolli S, Lako M. Figueiredo F, Mudhar H. Loss of corneal epithelial stem cell properties in outgrowths from human limbal explants cultured on intact. Regen Med[Internet]. 2008[citado 20 oct 2011]; 3(3): 329-342. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462056>
- 11.Luna G, Garfias Y, Robles A, Jiménez M. Caracterización fenotípica de células epiteliales limbares humanas expandidas in Vitro. Gac Méd Méx[Internet]. 2007[citado 1 nov 2011]; 143(3): 183-187. Disponible en: <http://www.medigraphic.compdfsgacetagm.pdf>

12. López-García J, Rivas L, García-Lozano I. Tratamiento de la insuficiencia limbal grave mediante cirugía combinada de trasplante de limbo y trasplante de membrana amniótica. Arch Soc Esp Oftalmol[Internet]. 2009 Jul[citado 2011 Oct 22]; 80(7): 405-412. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?>
13. Liang L, Sheha H, Li H, Tseng SCG. Limbal stem cell transplantation: new progresses and challenges. Eye[Internet] 2009[citado 25 oct 2011]; 23 : 1946-1953. Disponible en: <http://www.nature.com/eyejournal/v23n10/fulleye2008379a>.
14. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I. Determinación del grado de metaplasia escamosa del epitelio corneal como factor diagnóstico de insuficiencia limbal. Arch Soc Esp Oftalmol[Internet]. 2006 Mayo[citado 2011 Oct 23]; 81(5): 281-288. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php>
15. Medicina regenerativa y superficie ocular [internet]. [actualizado 28 de junio de 2013; citado 12 mar 2013]. [aprox. 1p.]. Disponible en: http://www.ecured.cu/index.php/Medicina_regenerativa_%28superficie_ocular%29
16. Marcelo C. Tedesco. Células madre del ojo tendrían potencial para tratar afecciones de la vista[internet]. Argentina : Universidad Nacional del Sur. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia; [actualizado 13 Dic 2010; citado 17 may 2013]. [aprox. 2p.]. Disponible en: http://infouniversidades.siu.edu.ar/noticia.php?titulo=celulas_madre_del_ojo_tendrian_potencial_para_tratar_afecciones_de_la_vista&id=1062
17. Pinnamaneni N, Funderburgh JL. Stem Cells[internet]. 2012 June[citado 5 may 2013]; 30(6): 1059-1063. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580383/pdf/nihms437232.pdf>
18. Prosper F. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. Soc Esp Nefrología[Internet]. 2008[Citado 20 oct 2011]; 6: 71-79. Disponible en: http://dspace.unav.es/dspace/bitstream/10171/17832/1/2008_Nefrologia_Prospier_Cell%20transplantation%20and%20regenerative%20stem%20cell%20therapy.pdf
19. Rodríguez de P. Células madre en Oftalmología. En: Río M, Capote A, Hernández J, Eguías F, Padilla C. Criterios y tendencias Actuales. La Habana: Ciencias Médicas; 2009. p.147-152.
20. Ricardo J, Gomes J. Pereira A. Uso de células-tronco cultivadas ex vivo na reconstrução da superfície ocular. Arq Bras Oftalmol[Internet]. 2010[cited 2011 Oct 28]; 73(6): 541-547. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n6/v73n6a17.pdf>
21. Suda T, Arai F, Shimmura S. Regulation of stem cells in the niche. Cornea. 2010; 24: S12-17. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/.../entrez PubMed

- 22.Scorsetti DH. Stem Cells en la Superficie Ocular. Alacsa[Internet]. 2010[citado 20 oct 2011]. Disponible en: http://www.alacsa.com/tc_sc.htm
- 23.Sociedad Mexicana de Oftalmología. Las células Stem[internet]. [citado 19 oct del 2011]. [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://www.smo.org.mx/las-celulas-stem>
- 24.Silvana Di Stéfano. Tratan enfermedades oculares con células madre[internet]. Argentina : Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Médicas; [actualizado 13 May 2013; citado 17 may 2013]. [aprox. 3p.]. Disponible en: http://infouniversidades.siu.edu.ar/noticia.php?titulo=tratan_enfermedades_oculares_con_celulas_madre&id=1805
- 25.Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol ViS Sci. 1983; 24: 1442-1

Recibido: 31 de mayo de 2013

Aprobado: 2 de julio de 2013

Dr. Uver Matos López. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. **Email:** uver@infosol.gtm.sld.cu